

Eficácia do ácido hialurônico no tratamento do joelho: uma mini revisão de literatura

Giovana Aires Paranhos¹; Ana Paula Cardoso de Melo¹; Anna Beatriz Lopes Silva¹; Anna Luísa Laboissieri Milani¹; Layla Mendonça Rios¹; Vitória Maria Lobo Araújo¹; Giovana Galvão Tavares².

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A osteoartrite de joelho tem como principal característica a degeneração da cartilagem articular que, por sua vez, perde sua funcionalidade, de modo a afetar a qualidade de vida do paciente, além de limitar algumas de suas atividades. Um dos possíveis tratamentos para tal patologia é a viscosuplementação, que consiste em injeções intra-articulares de ácido hialurônico, as quais irão contribuir para a melhora e restituição da articulação. Visa-se analisar a eficácia da viscosuplementação no tratamento da osteoartrite de joelho. Trata-se de um estudo baseado em 5 artigos principais, indexados nas bases de dados PUBMED, SciELO e BVS, os quais foram selecionados a partir da disponibilidade, idioma e ano de publicação, excluindo-se capítulos de livro, teses e dissertações. Os modelos experimentais e estudos comparativos analisados demonstraram o caráter condroprotetor do ácido hialurônico, além de constatarem que a viscosuplementação pode ser utilizada em estágios mais precoces da osteoartrite. Observou-se também que o tratamento melhora a dor e o arco do movimento, porém há estudos comparativos que demonstram melhores resultados com alternativas que utilizam o plasma rico em plaquetas. Por fim, nota-se uma vantagem econômica ao comparar a viscosuplementação e os tratamentos padrões para a osteoartrite. A viscosuplementação é eficaz no tratamento de osteoartrite do joelho, uma vez que apresenta redução da dor e melhora da função do paciente, além de possuir baixo risco de efeitos colaterais. Esta terapêutica pode ser utilizada como prevenção ou primeira opção de tratamento, além de poder ser utilizada como terapêutica alternativa para pacientes que não obtiveram bons resultados com outros tipos de tratamento.

Palavras-chave: viscosuplementação. ácido hialurônico. osteoartrite. joelho.

INTRODUÇÃO

Osteoartrite é uma doença caracterizada por degeneração da cartilagem articular. É o resultado de vários fatores na disfunção articular e sua falência funcional caracteriza-se por degeneração da cartilagem, inflamação articular e simultânea proliferação de tecido ósseo, cartilaginosa e conectiva. A patologia da osteoartrite é uma grande causa de limitação de atividade, restrição física, excesso de uso de serviços de saúde e redução da qualidade de vida¹.

Dentre várias modalidades de tratamento disponíveis atualmente, a terapia com injeções intra-articulares de ácido hialurônico (AH) tem demonstrado efeito benéfico no controle dos sintomas da OA do joelho. O uso de AH pode potencializar os efeitos regenerativos do AH endógeno sobre a cartilagem articular, restituir a viscoelasticidade do líquido sinovial, contribuir para a síntese de AH endógeno e de outros componentes da matriz extracelular pelos sinoviócitos, prevenir a degradação de proteoglicanos e fibras de colágeno da matriz extracelular. O AH também estimula o metabolismo e previne a apoptose dos condrócitos, inibe a degradação condral e as respostas inflamatórias articulares¹.

A viscosuplementação pode proporcionar maior qualidade de vida ao paciente, redução de custos para o sistema e otimização do fluxo de atendimento nas unidades de saúde. No entanto, no Brasil, os custos com a doença são mais difíceis de ser estimados devido à falta de dados estatísticos oficiais². Nesse sentido, o objetivo deste estudo de mini revisão é verificar a eficácia do ácido hialurônico no tratamento da osteoartrite do joelho.

METODOLOGIA

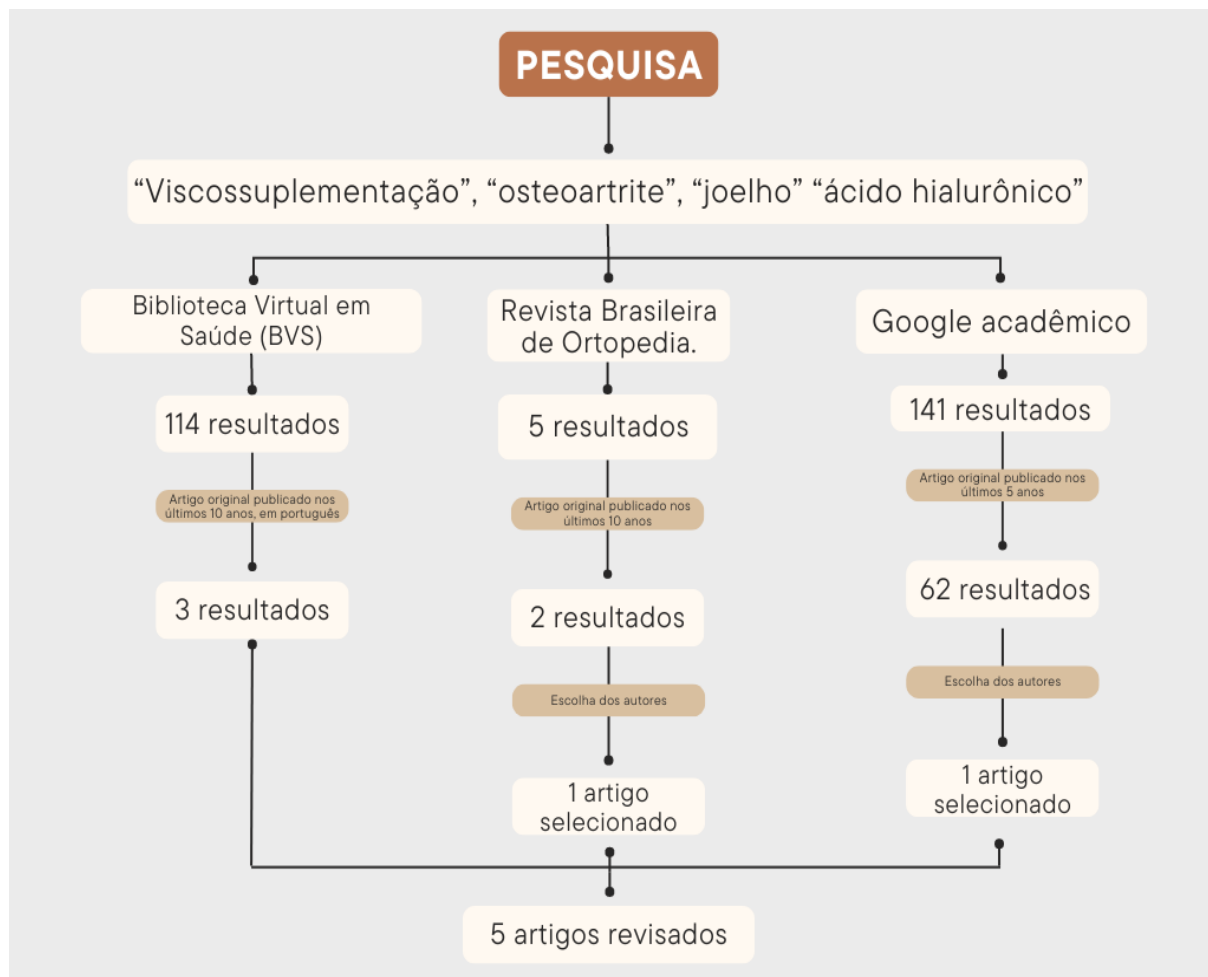
A presente mini revisão integrativa de literatura buscou responder à questão norteadora: A viscosuplementação é eficaz no tratamento do joelho? Foram utilizadas as seguintes etapas para a construção desta mini revisão: a) identificação do tema, b) seleção da questão de pesquisa, c) coleta de dados pela busca na literatura, utilizando-se as bases de dados eletrônicas, com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão para selecionar a amostra, d) avaliação dos estudos incluídos na mini revisão integrativa, e) interpretação dos resultados e, f) apresentação dos resultados evidenciados.

Foi executada uma busca de artigos nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED), Scientific Electronic Ubrary Online (SciELO) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os descritores da ciência da saúde utilizados foram: “viscosuplementação” AND “osteoartrite” AND “joelho” conforme demonstrado na Figura 1. Utilizou ainda o booleano NOT seguido do descritor “revisão de literatura.

Os critérios de inclusão dos estudos foram artigos originais disponíveis gratuitamente com texto completo, publicados no idioma português e inglês e indexados nos referidos bancos de dados. Foram excluídos artigos publicados com mais de 10 anos, capítulo de livro, tese e dissertações.

Foram encontrados um total de 260 artigos, após análise e abordado os critérios de inclusão, selecionamos 5 artigos que relacionavam com o texto proposto, para realizar a mini revisão integrativa.

Figura 1. Critérios usados na busca dos artigos



RESULTADOS

Nesta mini revisão integrativa será descrita uma análise dos resultados apresentados pelos cinco artigos selecionados, além de apresentar um panorama geral por meio do Quadro 1. De uma forma geral, deve-se notar que a eficácia da suplementação pode ser analisada por modelos experimentais e estudos comparativos.

De acordo com Campos *et al.*, analisou o tratamento de viscossuplementação na osteoartrite do joelho, por meio de discussão de 16 afirmativas classificadas por 14 médicos para a elaboração de um consenso. Foi identificado que a melhor indicação é para pacientes com doença leve a moderada, uso prévio e associado hexacetonido de triancinolona intra-articular. Concluiu-se que o tratamento da viscossuplementação em primeira linha permite a intervenção em estágios mais precoces e elimina o equívoco de que a VS deve ser usada quando nenhum outro medicamento ou procedimento foi bem-sucedido.

Além disso, constataram que em conjunto com outras medidas reabilitadoras e farmacológicas promove efeito analgésico, anti-inflamatório, condroprotetor e é custo-efetiva³.

No estudo de Danieli *et al.*, comparou um estudo clínico e funcional da aplicação de ácido hialurônico ou plasma rico em plaquetas no tratamento de pacientes jovens de idade de 18 a 50 anos portadores de lesões condrais em joelhos, sem artrose. Foi observado melhora com ácido hialurônico apenas após 6 meses e duração de até 12 meses. Por meio da aplicação de questionário Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) e escala visual analógica (EAV) foi constatado que o grupo PRP foi melhor em todos os pontos de avaliação do que o grupo AH⁴.

Além disso, Oliveira *et al.*, utilizou um modelo experimental de osteoartrite (OA) já consagrado que se assemelha ao observado na espécie humana com o intuito de demonstrar o efeito benéfico das injeções intra-articulares de ácido hialurônico (AH) no controle dos sintomas da OA do joelho. Foram utilizados coelhos que permaneceram nas mesmas condições e foram submetidos à secção do ligamento cruzado anterior (LCA) do joelho direito. Três semanas após o procedimento foram realizadas as injeções intra-articulares de 0,3ml (volume similar ao usado nos seres humanos) de três substâncias diferentes, ácido hialurônico de alto peso molecular, baixo peso molecular e solução salina isotônica. Foi demonstrado o caráter condroprotetor dos AH, em relação ao placebo, porém sem alteração significativa entre os AH de diferentes pesos moleculares¹.

De acordo com o autor e colaboradores, Nahas *et al.*, analisaram a eficácia da viscosuplementação no tratamento de artrite pós-traumática de joelho durante 12 meses, no estudo foi verificado uma alteração significativa da escala de dor ao longo das avaliações (de 7 na avaliação inicial para 3 nos meses subsequentes), no arco de movimento (de $p=0,672$ para $p=0,214$ no primeiro mês, se mantendo quase que constante ao longo dos meses) e no ângulo de retração poplíteo (de $p=0,127$ para $p=0,012$ após os 12 meses). Ainda, foi verificado que a viscosuplementação é mais eficaz associada ao exercício físico. No arco de movimento houve alteração significativa desta medida ao longo das avaliações para o grupo viscosuplementação e exercícios ($p=0,002$), mas não no grupo viscosuplementação ($p=0,450$). Também foi observado que o ângulo de retração foi significativamente menor no grupo submetido a viscosuplementação e exercício. Além disso, pelos resultados do escore funcional de Lysholm observa-se que houve alteração significativa desta medida ao longo das avaliações para os dois grupos ($p=0,026$ no grupo viscosuplementação e $p=0,002$ no grupo viscosuplementação + exercícios⁵).

No estudo de Silva *et al.*, estima-se que o impacto orçamentário entre a associação da viscosuplementação (ácido hialurônico intra-articular), a diacereína, um condroprotetor oral, avaliada como opção alternativa e o tratamento não cirúrgico (tratamento padrão), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Foram calculados os cenários de referência e alternativos que compararam as diferentes opções de tratamento para um horizonte temporal de três anos, sendo estimados somente os custos diretos, não sendo levados em conta taxas de descontos ou ajuste inflacionários. A análise principal (de

ácido hialurônico intra-articular) estimou um impacto orçamentário incremental em relação ao tratamento padrão de aproximadamente R\$ 126 milhões (1 ampola anual) e R\$ 252 milhões (2 ampolas anuais). Já a diacereína mostrou um impacto de R\$ 334 milhões no orçamento em relação ao tratamento padrão, o que proporciona um aumento de 24% no custo em relação ao uso de 2 ampolas anuais de ácido hialurônico, tornando-a economicamente menos vantajosa².

Quadro 1: Artigos incluídos na análise da mini revisão integrativa de literatura, separados por autor/ano, desenho do estudo, objetivo, principais resultados e conclusões.

AUTOR/ANO	DESENHO DE ESTUDO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
Danieli et al. (2021)	Estudo intervencional	Comparar o resultado clínico e funcional da aplicação de ácido hialurônico (AH) ou plasma rico em plaquetas (PRP) no tratamento de pacientes jovens portadores de lesões condrais em joelhos, sem artrose.	Avaliado pelo questionário de WOMAC, o grupo PRP mostrou melhora em todos os pontos de avaliação com significância estatística, já o grupo AH não mostrou melhora nos escores. Com relação à EVA, o PRP também mostrou melhora em todos os pontos de avaliação, e o grupo AH mostrou melhora com 6 e 12 meses. Quando comparados, o grupo PRP foi melhor que o grupo AH em todos os pontos de avaliação, de acordo com a escala de WOMAC, e até 6 meses nos resultados da EVA.	Com base nos resultados obtidos podemos concluir que o PRP obteve melhor resultado clínico e funcional quando aplicado em joelhos de pacientes jovens com lesões condrais, sem artrose, avaliado pelo questionário de WOMAC e EVA. Este resultado se manteve até 12 meses.
Nahas et al. (2016)	Estudo Observacional	Investigar a resposta ao tratamento da artrite pós-traumática de joelho utilizando viscosuplementação, associada ou não a exercícios físicos, e analisar os resultados em um seguimento de 12 meses	Para avaliar a dor utilizou-se o teste não-paramétrico de Friedman (escala visual de dor), o grupo viscosuplementação e o grupo submetido à viscosuplementação e exercício apresentaram alteração significativa ao longo das avaliações ($p < 0,001$). Quanto ao arco de movimento, por meio da análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas, os grupos não apresentaram diferença significativa entre eles. Analisando o ângulo de retração poplíteo através de ANOVA observamos que nenhum grupo apresentou alteração significativa ao longo das avaliações. Em nenhum momento houve diferença estatística entre os grupos. Contudo, houve alteração significativa desta medida ao longo das avaliações para os dois grupos ($p=0,026$ no grupo viscosuplementação e $p=0,002$	O uso da viscosuplementação mostrou-se efetivo no tratamento das artrites pós-traumáticas secundária a fraturas de planalto tibial nos primeiros meses após sua infusão. O uso da viscosuplementação combinado a exercícios aeróbicos, de resistência muscular localizada e flexibilidade, é alternativa válida para o tratamento das artrites pós-traumáticas secundária a fraturas de planalto tibial de joelho após 12 meses de observação. Como o poder da amostra para análise dessas variáveis foi pequeno, podemos concluir que é necessário estudos com amostra maior para avaliar se a combinação da viscosuplementação com exercícios tem

			no grupo viscosuplementação + exercícios). Não houve diferença estatística na avaliação inicial da circunferência da coxa 10 cm acima da patela, após um mês, dois meses ou seis meses. Na avaliação após 12 meses, foi percebida uma maior circunferência no grupo viscosuplementação + exercícios ($47,8 \pm 3,2$ contra $52,2 \pm 6,4$, $p=0,047$ com 12 meses).	efeitos benéficos sobre esses parâmetros de avaliação.
Silva et al. (2019)	Estudo Intervencional	Estimar o impacto orçamentário da inserção da viscosuplementação no tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho sob a perspectiva do SUS, analisando as possíveis fontes de incertezas inerentes ao tipo de estudo, que possam afetar os resultados.	<p>O resultado do impacto orçamentário da análise principal deste estudo apontou que associar o ácido hialurônico intra-articular (1 ampola anual) ao tratamento padrão da osteoartrite de joelho (cenário de referência) pode gerar uma estimativa de custo de cerca de R\$ 230,5 milhões, com incremento em torno de R\$ 126,4 milhões em relação ao tratamento padrão ao longo de 3 anos.</p> <p>Além disso, observou-se que a inserção da diacereína no tratamento padrão da osteoartrite de joelho mostrou um impacto orçamentário mais elevado dentre as alternativas compradas, tendo um incremento estimado em torno de R\$ 334 milhões no decorrer do período estudado. No entanto, ao ser comparada com a viscosuplementação (1 ampola anual), o custo incremental foi de aproximadamente R\$ 207,5 milhões com o uso de diacereína. Analisando a comparação, diacereína com a viscosuplementação (2 ampolas), encontra-se uma diferença de aproximadamente R\$ 81,2 milhões a mais com o uso da diacereína.</p>	Foi então estimado o impacto no orçamento com o uso de duas ampolas anuais de ácido hialurônico, tendo esse tratamento uma redução de custo de aproximadamente 24% com relação ao tratamento padrão associado ao condroprotetor diacereína.
Oliveira et al. (2017)	Estudo Experimental	Analisar do ponto de vista imuno-histoquímico os efeitos do ácido hialurônico de diferentes pesos	O efeito condroprotetor dos ácidos hialurônicos usados no estudo foi demonstrado quando comparados com o grupo controle, porém feita a comparação entre si não	A injeção de solução salina demonstra sinais de desenvolvimento de OA, uma vez que demonstram uma atividade catabólica aumentada, ou seja, uma destruição cartilaginosa em andamento, enquanto

		moleculares em modelo experimental em coelhos.	houve diferença estatística significativa quanto à condroproteção.	que a adição de ácido hialurônico nativo de baixo peso molecular e ácido hialurônico de cadeia ramificada de alto peso molecular protegeram a cartilagem articular nesse modelo de OA.
Campos <i>et al.</i> (2019)	Estudo Observacional	Abordar aspectos críticos desse procedimento, como abordagem da injeção, indicações clínicas, eficácia e tolerabilidade. Visa orientar e apoiar profissionais da saúde de sistemas de saúde públicos e privados que buscam aumentar o uso deste procedimento e melhorar sua prática médica para melhorar a qualidade de vida de indivíduos com osteoartrite dos joelhos.	O consenso considera a opinião de médicos de diferentes especialidades e indica que a viscosuplementação é uma opção segura com redução clinicamente importante da dor em pacientes com osteoartrite do joelho, principalmente em pacientes mais jovens e com doença menos grave. O uso de primeira linha permite a intervenção em estágios mais precoces da osteoartrite e também elimina o equívoco de que a viscosuplementação só deve ser usada quando nenhum outro medicamento ou procedimento foi bem-sucedido. Mostra, também maior ganho em função, aumento nos anos de vida ajustados pela qualidade e menor uso de medicamentos prejudiciais, como AINEs, quando o tratamento com ácido hialurônico é incorporado ao tratamento rotineiro para osteoartrite do joelho.	Este documento de consenso de especialistas fornece informações importantes sobre os aspectos mais importantes da viscosuplementação e pode servir como guia tanto para médicos quanto para pagadores no que diz respeito ao tratamento da osteoartrite dos joelhos com ácido hialurônico.

DISCUSSÃO

Segundo Silva *et al.*, inicialmente, observa-se uma alta prevalência de osteoartrite no joelho, e é possível prever um aumento exponencial, considerando a atual expectativa de vida e o envelhecimento da população. Isso ressalta a importância dos benefícios do ácido hialurônico, que incluem o adiamento de procedimentos cirúrgicos e uma recuperação mais rápida dos pacientes em suas atividades laborais².

Nahas *et al.* afirma que a viscosuplementação é eficaz no tratamento de osteoartrite e lesões no joelho, principalmente quando é associada ao exercício físico, Segal *et al.* fortalece essa conclusão, esse estudo confirmou a estreita relação entre a fraqueza quadricipital e a osteoartrite, de onde se concluiu que o fortalecimento muscular diminui a incidência da sintomatologia clínica da osteoartrite⁵⁻⁶.

Em Oliveira *et al.* estudos experimentais demonstram que o ácido hialurônico apresenta caráter condroprotetor¹. De uma forma geral, a literatura concorda com os resultados encontrados neste estudo. Um exemplo seria o estudo realizado por Pass *et al.* apud Pereira Junior *et al.*, que concluiu que o ácido hialurônico além de atuar no alívio da dor a curto e a longo prazo também protege a cartilagem contra erosão⁷.

Dos artigos analisados, Campos *et al.*, Oliveira *et al.* e Danieli *et al.*, apresentam resultados semelhantes que indicam que a viscosuplementação tem efeitos melhores em pacientes mais jovens e com leve a moderado acometimento articular³⁻⁴.

Observa-se que se faz necessário ações concomitantes ao tratamento da viscosuplementação, Danieli *et al.*, destaca a importância da educação do paciente quanto à sua lesão e limitações, orientações de atividade física para fortalecimento muscular, perda ponderal, uso de analgésicos e anti-inflamatórios, como medidas somáticas para a melhor eficácia desse tratamento⁴.

Em Abatangelo *et al.*, torna-se evidente que a terapia convencional da osteoartrite que usa analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais é efetiva, mas causa efeitos adversos e tóxicos significativos. Ademais, é notório que os estudos indicam que a viscosuplementação deve ser considerada como tratamento de primeira linha. Porém, após leitura e análise dos estudos apresentados, observa-se que esse tratamento só é efetivo após 6 meses e tem duração de apenas 12 meses, além de apresentar um alto custo⁸. Além disso, estudos como o de Danieli *et al.*, demonstram que o plasma rico em plaquetas é mais eficaz que o ácido hialurônico⁴.

CONCLUSÃO

A partir dos artigos analisados, embora a viscosuplementação seja um tratamento temporário (6 a 12 meses) e menos eficaz quando comparado à utilização do plasma rico em plaquetas, o uso

do HA mostra-se eficaz no tratamento da osteoartrite do joelho, visto que pode ser utilizado como terapêutica preventiva, como primeira linha de intervenção em estágios mais precoces, assim como em casos nos quais outros medicamentos ou procedimentos não são efetivos. Ademais, nota-se que as aplicações de ácido hialurônico promovem uma alteração significativa na escala de dor e no arco de movimento dos pacientes diagnosticados, além de ser ainda mais efetiva ao ser associada ao exercício físico. Por fim, torna-se evidente que este tratamento evita que a cartilagem sofra erosões, uma vez que o uso de ácido hialurônico potencializa os efeitos regenerativos da matriz extracelular de modo a estimular o metabolismo e prevenir a apoptose das células presentes.

REFERÊNCIAS

- ¹ OLIVEIRA, Marcello Zaia *et al.* Viscosuplementação intra-articular de ácidos hialurônicos em modelo experimental de osteoartrite. **Revista brasileira de ortopedia**, v. 53, p. 293-299, 2018.
- ² SILVA, Grasiela Martins da *et al.* Análise do impacto orçamentário da viscosuplementação no tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00098618, 2019.
- ³ CAMPOS, Gustavo Constantino de *et al.* Consenso brasileiro de viscosuplementação do joelho (COBRAVI). **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 27, p. 230-236, 2019.
- ⁴ DANIELI, Marcus Vinicius *et al.* Comparação entre viscosuplementação e plasma rico em plaquetas em lesões condrais de joelhos de pacientes jovens. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 56, n. 05, p. 634-640, 2021.
- ⁵ NAHAS, Ricardo Munir *et al.* Viscosuplementação no tratamento de artrite pós-traumática de joelho durante 12 meses. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 22, p. 465-470, 2016.
- ⁶ SEGAL, Neil A; GLASS, Natalie A. A fraqueza muscular do quadríceps é um fator de risco para osteoartrite incidente ou progressiva do joelho?. **O Médico e a Medicina Esportiva**, v. 39, n. 4, p. 44-50, 2011.
- ⁷ PEREIRA JUNIOR, Ayrton de Paula *et al.* Avaliação dos resultados do uso do hialuronato de sódio intra-articular no pós-operatório da artroscopia do joelho. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 49, p. 37-43, 2014.
- ⁸ ABATANGELO, G. *et al.* Hyaluronic acid: redefining its role. **Cells**, v. 9, n. 7, p. 1743, 2020.